

Umbilical artery blood flow velocity waveforms and placental vascular resistance : a study in fetal lambs

Citation for published version (APA):

van Huisseling, J. C. M. (1990). *Umbilical artery blood flow velocity waveforms and placental vascular resistance : a study in fetal lambs*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse.
<https://doi.org/10.26481/dis.19901207jh>

Document status and date:

Published: 01/01/1990

DOI:

[10.26481/dis.19901207jh](https://doi.org/10.26481/dis.19901207jh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

VIII

Summary and conclusions

The non-invasive character of umbilical artery blood velocity waveform analysis enables the obstetrician to obtain information on the circulatory competence of the placenta. However, the initial high expectations of this method waned during the past decade. Critical studies have been published, showing no additional benefit of umbilical artery velocimetry in predicting intra-uterine growth retardation and/or fetal distress. It is assumed that an increased umbilical artery pulsatility index is associated with increased placental vascular resistance. Angle-independent indices, such as the pulsatility index (PI), are believed to express the vascular resistance downstream of the site of measurement. To what extent other hemodynamic factors contribute to changes in the umbilical artery blood velocity waveform, is poorly understood. The aim of the present study was to investigate the relationship between the umbilical artery pulsatility index and placental vascular resistance during various altered hemodynamic states in the ewe and fetal lamb. In **chapter I** a short introduction is given on the fetal circulation, with special reference to placental vascular resistance.

The relationship was evaluated, between the umbilical artery PI and fetal hemodynamic variables such as placental perfusion pressure, fetal heart rate, umbilical blood flow and placental vascular resistance. To this end, shortlasting changes in the fetal circulation were induced by means transient occlusions of the maternal common iliac artery, which induces acute fetal hypoxemia and a vagal-mediated fetal heart rate deceleration. The results are presented in **chapter II**. During the heart rate deceleration no change in placental vascular resistance was observed, whereas the umbilical artery PI significantly increased. After atropine fetal heart rate, placental vascular resistance and the umbilical artery PI did not change during occlusion. It was concluded that the observed change in umbilical artery PI during acute hypoxemia is associated with the change in fetal heart rate and is not related to placental vascular resistance in this experimental set-up.

A prolonged cardiac cycle during slower heart rates results in a lower value of end-diastolic velocities and therefore in an increase in pulsatility index.

Compression of the inferior vena cava in late human pregnancy has been reported to decrease intervillous blood flow and to be associated with elevated umbilical artery S/D ratios.

In **chapter III** a study is presented in which the hypothesis was tested that compression of the maternal inferior vena cava increases the umbilical artery PI on the basis of increased placental vascular resistance. To this end short-lasting occlusions of the maternal inferior vena cava were performed. Occlusion of the maternal vena cava resulted in a decrease in fetal heart rate, with a concomitant rise in placental vascular resistance and umbilical artery PI. In a previous study, discussed in chapter II, it has been noted that bradycardia increases the umbilical artery PI, therefore the experiments were repeated after parasympathetic blockade with atropine. After atropine, fetal heart rate did not change during occlusion while placental vascular resistance increased, as well as the umbilical artery PI. These results support the hypothesis that placental vascular resistance is one of the determinants of the umbilical artery PI in fetal sheep.

Elevated fetal catecholamine levels have been shown to be present in cases of fetal stress, and are known to cause hypertension. Whether fetal hypertension influences the umbilical artery PI is not known. Whether norepinephrine increases placental vascular resistance is controversial. In **chapter IV** the results are presented of the effect of norepinephrine infusion on fetal hemodynamic variables and the umbilical artery PI. Norepinephrine infusion raised the mean arterial blood pressure in the fetal lamb and provoked a transient bradycardia. Placental perfusion pressure did not change during the norepinephrine infusion, since a significant rise in umbilical venous pressure was observed. Umbilical blood flow, placental vascular resistance, as well as the umbilical artery PI did not alter. After cholinergic blockade with atropine, the norepinephrine induced rise in arterial and umbilical venous pressures was accompanied by a tachycardia and a rise in umbilical blood flow, but no change in placental vascular resistance and umbilical artery PI. It was concluded that fetal hypertension, induced by norepinephrine infusion, does not affect placental vascular resistance, nor the umbilical artery PI. The observed

rise in umbilical venous pressure during norepinephrine infusion may be functional in cases of fetal stress. Recently it was observed that during fetal hypoxemia, umbilical venous pressure close to the placenta was increased. The present study indicates that norepinephrine may mediate the umbilical venous response to hypoxemia.

In the literature negative correlations are reported between the degree of hypoxemia in the human fetus and increased umbilical blood velocity indices. Controversy exists whether hypoxemia may change placental vascular resistance. **Chapter V** deals with the effects of fetal hypoxemia, induced by maternal hypoxemia, on the umbilical artery PI and placental vascular resistance in the fetal lamb. When the fetal cardiovascular variables during deepest hypoxemia are compared with control values, a significant rise in umbilical blood flow was noticed, whilst placental vascular resistance and umbilical artery PI showed no change. Linear regression analysis of the individual animals however, showed a significant inverse correlation of umbilical venous blood pressure, whereas placental vascular resistance had a positive correlation with actual arterial oxygen content. Since fetal hypoxemia is known to be associated with increased levels of catecholamines, these are very likely the cause of the increase in umbilical venous pressure, as we have shown in chapter IV. It is concluded that the blood velocity waveform of the umbilical artery does not reflect acute changes in fetal oxygenation.

Intravascular transfusion for fetal hemolytic disease has been reported to be associated with an increase or no change in umbilical artery blood velocity indices. Changes in blood volume have been shown to affect cardiac output. Fetal hemorrhage causes a decrease in cardiac output and hypotension. In **chapter VI** the results of the effects of acute changes in fetal circulating blood volume on the umbilical artery PI are presented. It was shown that an 11-15% increase in blood volume elevated arterial and umbilical venous pressure, with no effect on umbilical blood flow, placental vascular resistance or umbilical artery PI. The acute effect of an 11-15% decrease in fetal circulating blood volume was a marked rise in the umbilical artery PI. A concomitant decrease in fetal heart rate, umbilical blood flow, arterial and umbilical venous pressure was observed, with no change in placental vascular resistance. The reason for the rise in umbilical artery PI is believed to be

associated with the hypotension in addition to the decrease in fetal heart rate. In this study evidence is provided that increased umbilical artery blood velocity indices are not necessarily related to placental vascular pathology, but may be a sign of fetal hypotension.

Angiotensin II and norepinephrine have been reported to play an important role in controlling umbilical vasomotor tone by exerting their constrictive effects on the umbilical artery and vein respectively. The effects of resistance changes in different parts of the umbilical placental vascular bed on the proximal and distal umbilical artery PI were studied. Doppler transducers were placed on the common umbilical artery and a cotyledonary artery. Resistances were changed by intravenous bolus injections of angiotensin II and norepinephrine in the anesthetized fetal lamb. The results are presented in **chapter VII**. Norepinephrine injection resulted in a rise in umbilical venous resistance, with no changes in umbilical blood flow, umbilical artery resistance and PI, and cotyledonary resistance and cotyledonary artery PI. Angiotensin II injection provoked a 5-fold increase in umbilical artery resistance with a decrease in umbilical blood flow. The constriction of the umbilical artery by angiotensin II appears to be associated with an increase in umbilical artery PI, but resulted in inconsistent changes in the cotyledonary artery PI. Vasodilator prostaglandins have been shown to attenuate the angiotensin II response in perfused human cotelydons. It was suggested that a difference in release of these locally produced vasodilator prostaglandins may account for the observed inconsistent changes in the cotyledonary artery PI.

The results of the presented studies in the fetal sheep indicate that umbilical artery velocimetry has been prematurely introduced into clinical practice. No changes in the umbilical artery pulsatility index were observed during fetal hypoxemic stress, as shown in chapters II and V. During some experiments (chapters IV, V and VI) the baseline pO₂ values were low, but as was shown in chapters II and V, even superimposed hypoxemia did not alter the umbilical artery PI. No changes in the umbilical artery PI were observed during fetal hypertensive states as with norepinephrine infusion (chapters IV and VII) and hypervolemia (chapter VI). Increased values of the umbilical artery PI were observed during bradycardia (chapter II), during maternal inferior vena cava obstruction

(chapter III), after acute hemorrhage (chapter VI) and in some cases after angiotensin II injection (chapter VII). The relationship between elevated umbilical artery PI's and increased placental vascular resistance was shown in chapter III. Increased placental vascular resistance is however not necessarily associated with an elevated umbilical artery PI, as shown in chapter VII. Moreover, elevated umbilical artery PI's were observed without any change in placental vascular resistance (chapters II and VI).

Samenvatting en conclusies

Golfvormanalyse van de bloedstroomsnelheden van de arteria umbilicalis door middel van de non-invasieve Doppler methode maakt het voor de obstetricus mogelijk gegevens te verkrijgen omtrent de circulatie van foetus en placenta.

De aanvankelijk hoge verwachtingen van deze methode zijn de laatste jaren wat afgenomen na kritische publicaties, die lieten zien dat analyse van de bloedstroomsnelheids-patronen van de arteria umbilicalis geen voordelen biedt in het voorspellen van intra-uteriene groeivertraging en/of foetale nood. Parameters zoals de pulsatility index (PI) en de S/D ratio, worden geacht uitdrukking te geven aan de vaatweerstand distaal van het meetpunt. In vele publicaties wordt bij voorbaat aangenomen dat een verhoogde pulsatility index van de arteria umbilicalis gerelateerd is aan een verhoogde placentaire vaatweerstand. Dit is echter nooit bewezen, daar het meten van placentaire vaatweerstand bij de mens invasieve technieken vereist.

In welke mate andere foetale hemodynamische factoren bijdragen aan de veranderingen in de golfvorm van de bloedstroomsnelheden in de arteria umbilicalis, is nauwelijks onderzocht.

Het doel van dit onderzoek was de relatie te onderzoeken tussen de pulsatility index van de arteria umbilicalis en de placentaire vaatweerstand onder verschillende hemodynamische condities in het schaap en het foetale lam. **Hoofdstuk I** geeft een korte introductie over de foetale circulatie, met speciale aandacht voor placentaire vaatweerstand.

In **hoofdstuk II** wordt de relatie beschreven tussen de PI van de arteria umbilicalis en foetale hemodynamische variabelen zoals de placentaire perfusiedruk, de foetale hartfrequentie, de umbilicale bloeddoorstroming en de placentaire vaatweerstand. Hiertoe werden kortdurende veranderingen in de foetale circulatie bewerkstelligd, door middel van afklemming van de bloedtoevoer naar de baarmoeder. Deze occlusies van de maternale arteria iliaca interna communis induceren een acute foetale hypoxemie met een deceleratie van de foetale hartfrequentie als gevolg van activatie van de chemoreceptoren. Tijdens de daling van de hartfrequentie

werd geen verandering in de placentaire vaatweerstand gemeten, terwijl de PI van de arteria umbilicalis significant steeg. Na voorafgaande atropine toediening aan het lam werd geen verandering waargenomen in de foetale hartfrequentie, placentaire vaatweerstand en de PI tijdens occlusie. De conclusie is dat de waargenomen verandering in de PI van de arteria umbilicalis tijdens acute hypoxemie veroorzaakt wordt door de verandering in de foetale hartfrequentie en niet gerelateerd is aan placentaire vaatweerstand. De verlengde cardiale cyclus tijdens lage hartfrequenties resulteert in een lagere waarde van de eind-diastolische snelheden van het bloed, met als gevolg een stijging van de PI.

Compressie van de vena cava inferior door de zwangere uterus in de mens zou een daling van de intervillieuze bloeddoorstroming veroorzaken en een stijging van de S/D ratio van de arteria umbilicalis. In **hoofdstuk III** wordt de hypothese getest, dat compressie van de maternale vena cava inferior een verhoging van de PI van de arteria umbilicalis veroorzaakt, op basis van een verhoogde placentaire vaatweerstand. Occlusie van de maternale vena cava inferior veroorzaakte een daling in de foetale hartfrequentie met een gelijktijdige stijging van de placentaire vaatweerstand en van de PI van de arteria umbilicalis. In de studie, gepresenteerd in hoofdstuk II werd gezien dat bradycardie een stijging van de PI veroorzaakt. Daarom werden het experiment herhaald na parasym-pathische blokkade door middel van atropine. Na atropine werd geen verandering in hartfrequentie gezien tijdens de occlusie, terwijl de placentaire vaatweerstand en de PI toenamen. De conclusie is dat de placentaire vaatweerstand een van de factoren is, die de PI van de arteria umbilicalis bepaald in het foetale lam.

Foetale stress gaat gepaard met verhoogde foetale catecholamine spiegels, waarvan bekend is dat ze een bloeddrukstijging veroorzaken. Het is echter niet bekend of foetale hypertensie invloed heeft op de PI van de arteria umbilicalis.

Tevens bestaat geen eenduidigheid over het effect van norepinephrine op de placentaire vaatweerstand. In **hoofdstuk IV** worden de resultaten gepresenteerd van het effect van noradrenaline toediening op de foetale hemodynamische variabelen en de PI van de arteria umbilicalis. Noradrenaline toediening veroorzaakte een stijging van de gemiddelde arteriële bloeddruk in het foetale lam en een voorbijgaande brady-

cardie. Er werd geen verandering gezien in de placentaire perfusiedruk tijdens noradrenaline toediening, vanwege een significante stijging van de umbilicale veneuze druk. De umbilicale bloeddorstroming, de placentaire vaatweerstand, evenals de PI van de arteria umbilicalis, veranderden niet. Na cholinerge blokkade met atropine, werd naast de door noradrenaline veroorzaakte stijging van de arteriële en umbilicale veneuze druk, een tachycardie gezien en een toename van de umbilicale bloeddorstroming, echter geen verandering in placentaire vaatweerstand en PI van de arteria umbilicalis. De conclusie is dat de door noradrenaline geïnduceerde foetale hypertensie geen effect heeft op de placentaire vaatweerstand en evenmin op de PI van de arteria umbilicalis. De waargenomen drukstijging in de vena umbilicalis tijdens noradrenaline toediening suggereert dat de foetus de placentaire vaatweerstand onder meer kan reguleren middels vasoconstrictie van de arteria umbilicalis.

In de literatuur zijn negatieve correlaties gemeld tussen de mate van hypoxemie in de humane foetus en verhoogde umbilicale bloedstroomsnelheids-indices. Of hypoxemie de placentaire vaatweerstand kan veranderen is vooralsnog niet duidelijk. **Hoofdstuk V** gaat over het effect van langer durende foetale hypoxemie op de PI van de arteria umbilicalis en de placentaire vaatweerstand. De foetale hypoxemie werd veroorzaakt door de ooi een zuurstof-arm gasmengsel te laten ademen. Tijdens de periode van diepste hypoxemie bleken de placentaire vaatweerstand en de PI van de arteria umbilicalis niet te veranderen. Analyse van de gemeten waarden in de individuele dieren liet een negatieve correlatie zien van de umbilicale veneuze druk met het arteriële zuurstofgehalte, terwijl de placentaire vaatweerstand een positieve correlatie toonde met het zuurstofgehalte. Catecholamines, waarvan bekend is dat deze vrijkomen tijdens foetale hypoxemie, zijn waarschijnlijk de oorzaak van de drukstijging in de vena umbilicalis, zoals aangetoond in hoofdstuk IV. De conclusie is dat acute veranderingen in foetale oxygenatie niet weerspiegeld worden in veranderingen van de PI van de arteria umbilicalis.

Tijdens intravasculaire transfusie bij actief rhesusantagonisme is vastgesteld dat de bloedstroomsnelheids-indices van de arteria umbilicalis toenamen of niet veranderden.

Veranderingen in het foetale bloedvolume hebben invloed op het hartminuutvolume. In **hoofdstuk VI** worden de resultaten gepresenteerd van de effecten van acute veranderingen in het circulerend bloedvolume op de PI van de arteria umbilicalis. Er werd aangetoond dat een vergroting van het foetale bloedvolume, een verhoging teweegbrengt in de arteriële en veneuze umbilicale druk, zonder een effect op de umbilicale bloeddorstroming, placentaire vaatweerstand of PI van de arteria umbilicalis. Acute afname van het foetale circulerende bloedvolume, resulteerde in een duidelijke stijging van de PI van de arteria umbilicalis. Tegelijkertijd wordt een daling gezien van de foetale hartfrequentie, de umbilicale bloeddorstroming en de arteriële en veneuze umbilicale druk, echter geen verandering in de placentaire vaatweerstand. De stijging van de PI wordt voornamelijk verklaard door de opgetreden hypotensie. Verhoogde bloedstroomsnelheids- indices van de arteria umbilicalis zijn dus niet noodzakelijkerwijs gerelateerd aan placentaire vasculaire pathologie, maar kunnen een teken zijn van hypotensie.

Van angiotensine II en noradrenaline is beschreven dat deze een belangrijke rol spelen bij het in stand houden van de tonus van de umbilicale vaten, door hun respectievelijke contractieve effect op de arteria en vena umbilicalis. In **hoofdstuk VII** worden de effecten beschreven van veranderingen in weerstand van de verschillende vasculaire trajecten van het placentaire bed op de PI van de arteria umbilicalis, zowel proximaal als distaal. Hiervoor werden Doppler transducers geplaatst op de arteria umbilicalis communis en op een arteria cotyledonaria. De weerstandsveranderingen werden teweeggebracht door intraveneuze toediening van angiotensine II en noradrenaline aan het lam. Noradrenaline toediening resulteerde in een toename van de umbilicale veneuze weerstand. Geen veranderingen vonden plaats in de umbilicale bloeddorstroming, de weerstand en PI van zowel de arteria umbilicalis als van de arteria cotyledonaria. De weerstand in de arteria umbilicalis werd verhoogd door angiotensine II, met als gevolg een daling van de umbilicale bloeddorstroming. Dit ging gepaard met een verhoging van de PI van de arteria umbilicalis communis. De veranderingen in de PI van de arteria cotyledonaria waren niet eenduidig, hetgeen mogelijk verklaard kan worden door verschillen in afgifte van lokaal geproduceerde vasodilatoire prostaglandines.

In de hoofdstukken II en V werd aangetoond dat korter en langer durende foetale hypoxemie geen veranderingen te weegbrengt in de PI van de arteria umbilicalis. Bij enkele experimenten (hoofdstukken IV, V, VI) werden lage uitgangswaarden van de pO_2 van het arteriële navelstrengbloed gemeten. Echter, de mate van hypoxemie heeft geen invloed op de PI (hoofdstukken II en V). Geen veranderingen van de PI van de arteria umbilicalis werden gezien tijdens foetale hypertensie door noradrenaline toediening (hoofdstukken IV en VII) en door hypervolemie (hoofdstuk VI). Verhoogde PI waarden van de arteria umbilicalis werden gezien tijdens bradycardie (hoofdstuk II), tijdens occlusie van de maternale vena cava inferior (hoofdstuk III), na acute verbloeding (hoofdstuk VI), en in enkele gevallen na angiotensine infusie (hoofdstuk VII). De relatie tussen verhoogde PI's van de arteria umbilicalis en toegenomen placentaire vaatweerstand werd aangetoond in hoofdstuk III. Verhoogde placentaire vaatweerstand hoeft echter niet altijd te betekenen dat de PI van de arteria umbilicalis toeneemt, zoals aangetoond werd in hoofdstuk VII. Bovendien kan een stijging van de PI van de arteria umbilicalis worden waargenomen zonder dat de placentaire vaatweerstand is veranderd (hoofdstukken II en VI). De resultaten van de gepresenteerde studies geven aan dat analyse van de bloedsnelheids-patronen van de arteria umbilicalis te vroeg in de klinische obstetrie is geïntroduceerd.